

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H.G. Lasch
der Justus Liebig-Universität Gießen

**Cardiovaskuläre Reaktionen bei Menschen
während experimenteller akuter respiratorischer
Azidose**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Carl Hermann Coburg
aus Delmenhorst

Gießen 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0050

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H.G. Lasch
der Justus Liebig-Universität Gießen

**Cardiovaskuläre Reaktionen bei Menschen
während experimenteller akuter respiratorischer
Azidose**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Carl Hermann Coburg
aus Delmenhorst

Gießen 1973



Dekan: Professor Dr. Hj. Staudinger

Referent: Professor Dr. L. Geisler

Correferent: Professor Dr. C. - U. Jessen

1. Einleitung

1.1. Zielsetzung der Untersuchung: Zielsetzung der Untersuchung ist die Ermittlung der CO₂-Emissionen aus dem Verkehrssektor.

2. Methodik

2.1. Beschreibung der Methode und Datenerhebung

Meiner lieben Braut gewidmet.

2.1.1. Beschreibung der Methode

2.1.2. Datenerhebung

2.1.3. Datenauswertung

2.1.4. Ergebnisse und Diskussion

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Ergebnisse

3.1.1. Ergebnisse

3.1.2. Ergebnisse

3.1.3. Ergebnisse

3.1.4. Ergebnisse

4. Zusammenfassung

4.1. Zusammenfassung

Gliederung:

- 1. Einleitung**
- 2. Erläuterungen zur Physiologie von CO_2 - Stoffwechsel, Säure-Basen-Haushalt und CO_2 - abhängiger Atemregulation**
- 3. Eigene Untersuchungen**
 - 3.1. Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz**
 - 3.1.1. Problemstellung**
 - 3.1.2. Material und Methode**
 - 3.1.3. Diskussion der Methode**
 - 3.1.4. Ergebnisse**
 - 3.1.5. Diskussion der Ergebnisse**
 - 3.2. Elektrocardiographische Befunde**
 - 3.2.1. Einleitung**
 - 3.2.2. Problemstellung**
 - 3.2.3. Material und Methode**
 - 3.2.4. Ergebnisse**
 - 3.2.5. Diskussion der Ergebnisse**
- 4. Zusammenfassung**
- 5. Literaturangaben**

1. Einleitung

Bereits im Jahre 1839 konnte der englische Arzt SNOW in eigenen Versuchen nachweisen, dass eine Konzentration von 5 - 6 % CO_2 in der Atemluft zu alarmierenden Symptomen führt (FOREGGER 1970). Im Jahre 1868 hat PFLÜGER (zitiert nach COMROE und Mitarbeiter 1968) gezeigt, dass bereits eine geringe Erhöhung des Inspiratorischen CO_2 - Druckes das Atemminutenvolumen wesentlich steigert. WALTER berichtete im Jahre 1877 erstmals, dass eine Azidose eine Ventilationssteigerung bewirkt. MIESCHER-RÜSCH fand im Jahre 1885, dass der Zusatz von CO_2 zur Inspirationsluft die Ventilation wesentlich stärker steigert als der Entzug eines entsprechenden O_2 - Volumens.

HALDANE und PRIESTLEY erkannten im Jahre 1905 als Erste die besondere Rolle der Kohlensäure innerhalb der Atemregulation. So fand HALDANE, dass ein Anstieg des arteriellen bzw. alveolären pCO_2 um nur 2 mm Hg zu einer Verdoppelung des Atemminutenvolumens führt.

HASSELBALCH und HENDERSON konnten 1916 die Beziehung zwischen pH , Kohlensäuredruck und Kohlensäuregehalt des Blutes in einer mathematischen Gleichung formulieren.

In den letzten fünf Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von wesentlichen experimentellen Beiträgen über die Hyperkapnie und respiratorische Azidose geleistet. Dennoch sind in diesem Problemkreis noch zahlreiche theoretische und praktisch wichtige Fragen nicht befriedigend geklärt. Noch im Jahre 1963 bezeichnete BAUR die respiratorische Azidose als das Stiefkind der inneren Medizin. Der menschliche Organismus zeigt unter akuter respiratorischer Azidose eine reiche Palette von zentralnervösen und kardiovaskulären Symptomen. Unsere Untersuchungen sollten dazu dienen, klarere Vorstellungen über die Wirkung von Kohlensäure auf den menschlichen Organismus zu gewinnen, insbesondere im Hinblick auf die kardiovaskulären Reaktionen.

2. Erläuterungen zur Physiologie von CO_2 - Stoffwechsel, Säure-Basen-Haushalt und CO_2 - abhängiger Atemregulation

Kohlendioxyd (CO_2) ist ein farbloses, geruchloses, nicht brennbares Gas, dessen Anteil in der atmosphärischen Luft 0,03 Vol % und in der Expirationsluft - es entsteht durch Dekarboxylierung als Endprodukt des Oxydationsstoffwechsels - 4,5 Vol % beträgt.

Da die Löslichkeit von CO_2 im Blut etwa 20 mal besser ist als die des Sauerstoffes und sich auch die Diffusibilität entsprechend verhält, sind die fast übereinstimmenden pCO_2 - Werte in Blut und Liquor des Gesunden verständlich und auch die gleichsinnigen Veränderungen von pH und CO_2 - Druck in beiden Flüssigkeiten (BRADLEY und SEMPLE (1962), BÜHLMANN und Mitarbeiter (1963)).

Im Plasma ist ein geringer Anteil Kohlensäure physikalisch gelöst, der grössere Teil ist an Bikarbonat oder Plasma-proteine gebunden. Wesentlich für den CO_2 - Transport sind jedoch die Erythrozyten. In diesen ist der grösste Anteil CO_2 an Hämoglobin zu Carbhämoglobin gebunden, ein geringerer Anteil verbindet sich mit H_2O in Anwesen-

heit von Carboanhydrase zu H_2CO_3 . Der geringste Anteil von CO_2 liegt physikalisch gelöst vor.

Die Charakteristika der CO_2 - Bindungskurve geben die nachfolgenden Abbildungen wieder.

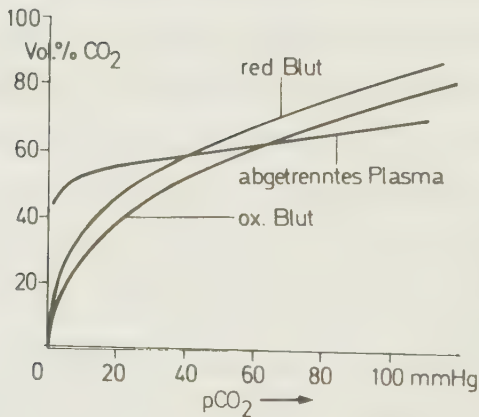


Abb. 1 CO_2 - Dissoziationskurven von oxydiertem Blut sowie von abgetrenntem Plasma. (Aus: H. BARTELS, E. BÜCHERL, C. W. HERTZ, G. RODEWALD, M. SCHWAB: Lungenfunktionsprüfungen, Springer, Berlin 1959)

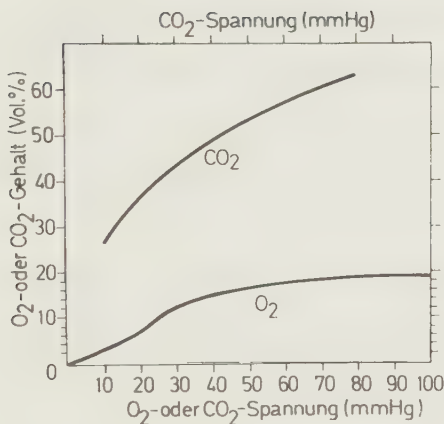


Abb. 2 CO₂ - und O₂ - Dissoziationskurven im gleichen Koordinatensystem. Beachtenswert ist der unterschiedliche Kurvenverlauf. Die O₂ -Dissoziationskurve weist einen flachen und einen steil verlaufenden Anteil auf, während die CO₂ - Dissoziationskurve praktisch linear verläuft. (Aus: J. H. COMROE, R.E. FORSTER, A.B. DUBOIS, W.A. BRISCOE, E. CARLSEN: Die Lunge; Schattauer, Stuttgart 1968)

Hiernach führen schon geringe Veränderungen des $p\text{CO}_2$ zu erheblichen Veränderungen des CO_2 - Gehaltes im Blut. Dies erklärt, weshalb der $p\text{CO}_2$ im venösen Blut nur um 6 - 8 mm Hg über dem CO_2 - Druck im arteriellen Blut liegt.

pH, Kohlensäuredruck und Kohlensäuregehalt im Blut verhalten sich nach der Gleichung von HASSELBALCH-HENDERSON (1916) folgendermaßen:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log. \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2}$$

Da die Dissoziationskonstante pK' für Plasma bei 37°C 6,11 und das Verhältnis $\text{HCO}_3^- : \text{CO}_2$ normalerweise 20 : 1 beträgt, wird der normale pH-Wert folgendermaßen errechnet:

$$\text{pH} = 6,11 + \log. \frac{20}{1} = 6,11 + 1,3 = 7,41.$$

Danach ist der pH nicht von absoluten Werten abhängig, sondern von der Relation Bikarbonat zu CO_2 .

Für den $p\text{CO}_2$ ergibt sich:

$$p\text{CO}_2 \text{ (Torr)} = \frac{\text{CO}_2 \text{ tot (Vol. \%)}}{0,1316 \cdot \alpha (10 \text{ pH} - \text{pK}' + 1)}$$

Der Löslichkeitskoeffizient beträgt bei 37°C 0,521.

ROSSIER und Mitarbeiter (1958) legten Tabellen vor, aus denen man den Nenner der Gleichung für alle ge-läufigen pH-Werte ablesen kann. Die Gleichung lautet dann:

$$p\text{CO}_2 \text{ (Torr)} = \frac{\text{CO}_2 \text{ tot (Vol. \%)}}{K \text{ tab.} \cdot \text{pH}}$$

Der CO_2 - Druck im arteriellen Blut (paCO_2) beträgt beim Gesunden 40 ± 5 Torr COMROE und Mitarbeiter (1968), ULMER und Mitarbeiter (1970). Die Erhöhung des paCO_2 über 45 Torr heisst Hyperkapnie. paCO_2 und alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$) verhalten sich nach der Gleichung

$$\text{paCO}_2 = \frac{\dot{V}\text{CO}_2 \cdot 863}{\dot{V}_A} \quad \dot{V}\text{CO}_2 = \text{CO}_2 \text{-Abgabe/l/min}$$

indirekt proportional.

Danach führt jede alveoläre Hypoventilation zu einem Anstieg des paCO_2 . Also ist alveoläre Hypoventilation = Hyperkapnie, wenn man die Möglichkeit eines erhöhten inspiratorischen CO_2 - Druckes ausklammert. Die alveoläre Hypoventilation führt neben dem Anstieg des paCO_2 zu einer Erniedrigung des Sauerstoffdruckes im Arterienblut (paO_2).

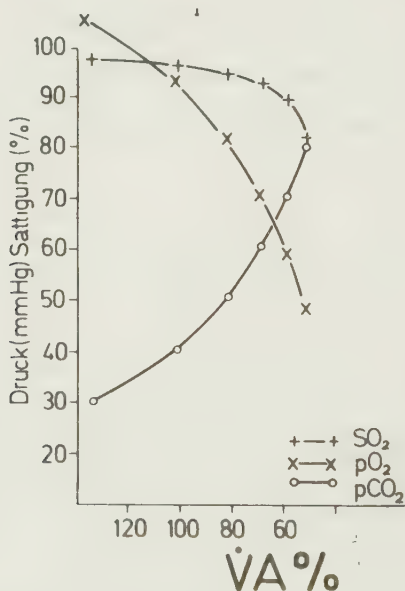


Abb. 3 Verhalten der arteriellen Blutgase (pO_2 = Sauerstoffpartialdruck, SO_2 = Sauerstoffsättigung und pCO_2 = CO_2 - Partialdruck) in Abhängigkeit von der alveolären

Ventilation beim Lungengesunden. Dabei wurden folgende Werte angenommen: $RQ = 0,85$, Barometerstand = 760 mm Hg, alveolo-arterieller O_2 - Gradient = 10 mm Hg (GEISLER / ROST).

Nach Schweregraden unterscheiden wir die respiratorische Azidose bzw. Hyperkapnie in folgende Gruppen (GEISLER / ROST):

respiratorische Azidose bzw. Hyperkapnie	pH im arteriellen Blut	$paCO_2$ (Torr)
leicht	bis 7,3	bis 50
mittelschwer	7,3 - 7,2	50 - 60
schwer	7,2 - 7,1	60 - 80
hochgradig	$\leq 7,1$	> 80

Die tödliche Grenze bei einer Azidose ist ein pH-Wert von 6,8 (BAUR 1963). Auch ein $paCO_2$ von 100 mm Hg ist für längere Zeit mit dem Leben nicht zu vereinbaren.

Bei der akuten alveolären Hypoventilation oder bei einer Erhöhung des inspiratorischen CO_2 - Druckes entwickelt sich zunächst eine respiratorische Azidose, die in Extremfällen zu pH-Werten bis 6,8 führen kann. Diese pH-Verschiebung bewirkt eine vermehrte Wasserstoffionen-ausscheidung durch die Niere. Das Bikarbonat in der Extrazellulärflüssigkeit steigt an und die Rückresorption des vermehrt filtrierten Bikarbonats nimmt zu (SCHWAB und KÜHNS 1959). Dieser sogenannte Basensparmechanismus der Niere führt bei akuten, respiratorisch bedingten pH-Erniedrigungen meist innerhalb von 2 - 3 Tagen zur metabolischen Kompensation. Künstliche Beatmung mit dem Ziel einer raschen CO_2 - Elimination kann zu einer metabolischen Alkalose und damit zu einer Gefährdung der zentralen Atemregulation führen.

Die CO_2 - Ausscheidung (l/min) stellt das Produkt aus alveolärer Ventilation und CO_2 - Konzentration der Alveolarluft dar, und ist bei Normo-, Hyper- und Hypoventilation gleich nach einem sich stets einstellenden "steady state" (PERRET). Danach beträgt die CO_2 - Ausscheidung eines normalgewichtigen Mannes unter Ruhebedingungen bei

einem respiratorischen Quotienten (RQ) von 0,82 und einer Sauerstoffaufnahme von 240 ml/min etwa 220 ml/min. Pro Tag kann die Lunge nach BAUR (1963) und COMROE (1968) ca. 13 000 mval CO_2 abatmen und stellt somit zusammen mit der Niere das wichtigste Organ des Körpers zur Regulation des Säure-Basen-Haushaltes dar.

Neuere Aspekte zu dem Problemkreis der neurovegetativen Zentralregulation wurden auf dem "Internationalen Symposium der deutschen neurovegetativen Gesellschaft über zentrale Rhythmik und Regulation" vom 13. - 16.7.1972 in Berlin vorgetragen. Nach KOEPCHEN * (1972) stehen 3 vegetative Zentralfunktionen im Mittelpunkt des Interesses:

- 1.) das respiratorische Zentrum
- 2.) das kardiovaskuläre Zentrum
- 3.) das Zentrum der extrapyramidalen Motorik.

Sie teilen sich alle in partielle Steuerungszentralen auf. Mit ihren peripheren Reaktionen (Atmung, Herz-Kreislauf-Aktivität, autonome Muskulatur) verbindet sie ein geschlossener Feed-Back-Mechanismus. Ebenso dicht ist die funk-

tionelle Verbindung der Zentren untereinander. Ihre Sollwerteeinstellung ist jedoch nicht autonom, sondern zumindest mitbestimmt durch höhere Zentren, die von der Regelzentrale offenbar nicht aktiviert, sondern informiert werden. Für den Ablauf aller neuronalen Funktionen, die sich letztlich aus ununterbrochenen Elektrolytaustauschvorgängen zusammensetzen, ist die weitgehende Elektrolytkonstanz im cerebralen Extrazellulärraum Voraussetzung, speziell ein konstantes Wasserstoffionenmilieu des Liquors. Dieser Homöostase-Selbstschutz des Zentralnervensystems obliegt der respiratorischen Regulation (J. BERNDT, H. H. LOESCHKE, M. SCHLÄFKE).

Nach LOESCHKE * (1972) wird die H-Jonen-Konzentration im Liquor durch 2 Mechanismen konstant erhalten:

- 1.) Bikarbonatausgleich extrazellulär – intrazellulär
- 2.) spezifische Feed-Back-Regulation, deren Sensorelemente Zellen sind, die als selektive H-Jonen-Rezeptoren wirken.

Diese Rezeptoren liegen in der bilateralen Area S knapp unterhalb der ventralen Medulla (SCHLÄFKE * (1972)). Sie liegen um kleinste Oberflächengefäße herum angeordnet (BERNDT * (1972)).

Wenn sie zerstört werden, kann das Atemvolumen den Änderungen des pH im Liquor nicht mehr gerecht werden (SCHLÄFKE * (1972)). Da auch die Veränderungen des pCO_2 den pH im Liquor beeinflussen, hängt dieser Regulationsmechanismus eng mit der cerebralen Durchblutung zusammen.

Ausser von den medullären H-Ionen-Rezeptoren hat das Atemzentrum noch Meldungen von Afferenzen der Lunge, der Atemmuskulatur und der Pulmonalgefäße zu verarbeiten (KOEPCHE * (1972)). Zwischen Input- und Output-Neuronen liegt das rhythmogene Subzentrum der respiratorischen Zentrale (M. J. COHEN, T. HUKUHARA, KOEPCHE * (1972)).

Die Funktion der CO_2 - abhängigen zentralen Atemregulation kann man sich am besten durch das Modell eines Regelsystems veranschaulichen. Führungsgrösse (w) der CO_2 - sensiblen Atemregulation ist der Sollwert paCO_2 . Regelgrösse (x) ist der Istwert des paCO_2 . Die Fühler (F), dies sind die zentralen und peripheren Chemorezeptoren, erfassen die Sollwertabweichung oder den Fehler (WS), der die Differenz von $w - x$ darstellt, und melden ihn an die Regeleinrichtung (Atemzentrum). Regelstrecke ist die Lunge. Dabei fungiert die Ventilation als Stellgrösse und beeinflusst die Blutgase, d. h. die Regelgrösse (x). Als Störgrössen kommen u. a. Pharmaka, die das Atemzentrum beeinflussen (Z 1) und ein erhöhter inspiratorischer CO_2 - Druck (Z 2) oder gestörte Atemmechanik in Frage.

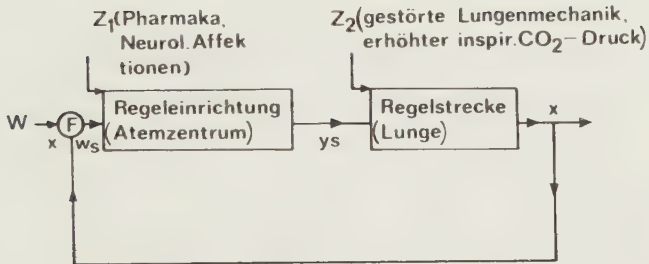


Abb. 4 (GEISLER / ROST)

W = Führungsgrösse (Sollwert paCO_2)

F = Fühler (Chemorezeptoren)

X = Regelgrösse (Istwert paCO_2)

WS = Fehler (Differenz $w - x$)

Z 1, 2= Störgrössen

Die Relation zwischen Reiz (z. B. paCO_2 - Abweichung vom Sollwert) und Reizbeantwortung (z. B. Ventilationsanstieg) oder auf das Regelsystem bezogen, zwischen Eingangssignal und Ausgangssignal drückt der Übertragungsfaktor K aus. K ist ein Maß für die "Verstärkung" (PAULI 1964) und wird definiert als tangens α der Beziehung Eingangssignal / Ausgangssignal.

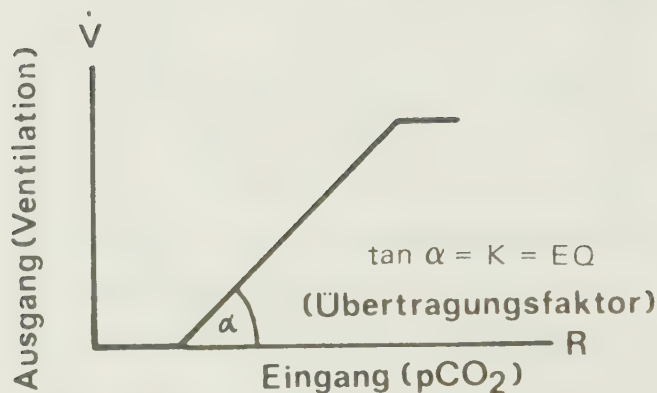


Abb. 5 (GEISLER / ROST)

K entspricht dem sogenannten "Erregbarkeitsquotienten" (EQ) NIELSEN (1963), JULICH (1951, 1963) und drückt das Verhältnis von Ventilationszuwachs (l/min) zu Anstieg des arteriellen $p\text{CO}_2$ (mmHg) aus.

$$EQ = K = \tan \alpha = \frac{\dot{V} \text{ (l/min)}}{p\text{aCO}_2 \text{ (mmHg)}}$$

Auf diesen Regelprinzipien beruht auch das Studium der CO_2 - sensiblen zentralen Atemregulation mittels sogenannter CO_2 - Antwortkurven. Sie werden gewonnen, indem man durch Rückatmung im geschlossenen Spirometersystem bei entferntem CO_2 - Absorber kontinuierlich den alveolären und damit auch den arteriellen pCO_2 erhöht und gleichzeitig den Ventilationszuwachs registriert. Dabei ist der EQ ein Maßstab für die Steilheit der CO_2 - Antwortkurve.

Es gelten jedoch folgende Einschränkungen:

Die Kurve verläuft nur innerhalb der Grenzen des paCO_2 von 40 - 80 mm Hg linear.

Der Ventilationsanstieg beruht zu 43 % auf der pH-Verschiebung und zu 57 % auf der CO_2 - Wirkung selbst (LOESCHKE und Mitarbeiter 1960).

Die Atemmechanik muss ungestört sein (REICHEL und ULMER 1967, HERBERG und Mitarbeiter 1968, JÄGER 1968, GEISLER 1969).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz

3.1.1. Problemstellung

Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass CO_2 - Atmung beim Menschen zu einer Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung führt. Im klinischen Krankengut weisen Kranke mit chronischer Hyperkapnie und Cor pulmonale meistens eine Tachycardie und leichte Hypertension sowie eine gut durchblutete Kreislauferipherie auf (MATTHES). Die Ursachen dieses Herz-Kreislaufverhaltens sind nicht eindeutig geklärt.

Zu dem Problem der cardiovaskulären Reaktion des Menschen bei akuter respiratorischer Azidose bzw. Hyperkapnie wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Die verschiedenen Autoren kommen dabei zu recht uneinheitlichen Ergebnissen. Teilweise dürfte dies dadurch

zu erklären sein, dass die Untersuchungen mit relativ kurzer Versuchsdauer oder mit niedrigen oder sehr hohen CO_2 - Konzentrationen oder auch mit Anästhesierten durchgeführt wurden.

NOVAK und Mitarbeiter (1963) sahen bei Probanden mit experimenteller Hyperkapnie bei paCO_2 - Werten um 50 mm Hg regelmässig eine Tachycardie und einen nur leichten Anstieg des arteriellen Blutdruckes. THAUER (1957) fand bei gesunden Probanden, die Luft mit 4 % CO_2 atmeten, einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei gleichbleibender Amplitude. Narkotisierte zeigten bei gleicher Versuchsanordnung jedoch einen leichten Blutdruckabfall.

COMROE und Mitarbeiter (1968) beobachteten dieses Phänomen auch und erklärten es damit, dass unter Narkose die direkte CO_2 - Wirkung eine Weiterstellung der Arteriolen bewirkt, während beim Wachen das CO_2 über das Vasomotorenzentrum positiv inotrop, frequenzsteigernd und gefäßverengend wirkt.

SECHZER und Mitarbeiter (1960) fanden bei gesunden Erwachsenen bei Luftatmung mit einer Beimischung von 7 - 14 % CO_2 über 10 - 20 Minuten fast eine Verdoppelung der Herzfrequenz und einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes um rund 25 %. Bei der relativ kleinen Zahl von 12 Probanden kam es in jedem Fall zu einem Anstieg von Blutdruck und Pulsfrequenz. Ausserdem konnten die Autoren eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Adrenalin, Noradrenalin und 17 - OH - Ketosteroiden nachweisen.

PRICE (1960) liess Gesunde Luft mit 7 - 15 % CO_2 - Anteil atmen. Dabei beobachtete er eine Erhöhung von Blutdruck sowie Adrenalin- und Noradrenalinwerten im Plasma. Nach einer Blockierung des Sympathicus durch subarachnoidale Procaingaben fiel der Blutdruck ab, obwohl die Plasmakatecholamine gleichblieben. PRICE folgerte daraus, dass CO_2 als chemischer Reiz den Sympathicus stimuliere und so zu einer Schlagvolumen- und Blutdruckerhöhung führe. Er vermutet ferner, dass bei Hyperkapnie (wörtlich zitiert) "die Kohlensäure zum Teil über das

"Atemzentrum" wirkt und die Aktivierung des "Vasomotorenzentrums" eine Folge der Erregung benachbarter nervöser Elemente ist, die vorzugsweise der Atmung dienen." Der Autor hält also bei Hyperkapnie eine funktionelle Kopplung zwischen Atem- und Vasomotorenzentrum für gegeben.

DRIPPS und COMROE (1947) beschrieben als erste einen starken Blutdruckabfall nach abrupter Beendigung der Hyperkapnie. Dieses Phänomen ging als "post hypercapnic hypotension" (pph) in die Literatur ein. SECHZER und Mitarbeiter fanden bei Probanden mit paCO_2 - Werten bis 80 mm Hg keinen Fall von posthyperkapnischer Hypotension. BLACK und Mitarbeiter (1959) sahen bei Narkotisierten ($n = 15$), deren paCO_2 über 25 Minuten zwischen 130 und 140 mm Hg gehalten wurde, in 3 Fällen den pph-Effekt. Dieses Phänomen ist für die Klinik insofern von Bedeutung, als es bei Patienten mit schwerer Hyperkapnie, die zum Zwecke der Normalisierung der pathologischen Blutgaswerte künstlich beatmet werden müssen, auftreten kann.

ULMER (1967) empfiehlt bei stark erhöhten paCO_2 - Werten um 100 mm Hg, das CO_2 durch Respiratorbeatmung nicht zu forciert zu eliminieren. Er sieht in erster Linie die Gefahr einer cerebralen Mangel-durchblutung und des Kammerflimmerns.

Aufgabe der Untersuchungen waren folgende Fragen:

- a) Wie verhalten sich Blutdruck und Herzfrequenz bei Gesunden unter akuter respiratorischer Azidose, bei pH-Werten, wie sie vorwiegend im klinischen Krankengut vorkommen, insbesondere im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Ergebnissen?
- b) Gibt es Anhaltspunkte für die Hypothese, dass unter akuter respiratorischer Azidose Atemzentrum und Vasomotorenzentrum funktionell gekoppelt sind?
- c) Lässt sich das "post hypercapnic hypotension" - Phänomen beim Gesunden experimentell auslösen?

3.1.2. Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von gesunden männlichen Probanden, meist Ärzten und Studenten, durchgeführt.

Anzahl: $n = 35$

Geschlecht: ♂ (männlich)

Durchschnittsalter: $\bar{X} = 24,1$ Jahre (20 – 27 Jahre)

Durchschnittsgewicht: $\bar{X} = 73,2$ kg (58,6 – 93,4 kg)

Durchschnittsgrösse: $\bar{X} = 178$ cm (168 – 190 cm)

Die Versuche wurden in einem lärmgeschützten, abgedunkelten Raum durchgeführt, um äussere Störeinflüsse weitgehend auszuschalten. Es wurden CO_2 - Antwortkurven mittels Rückatmung gewonnen, eine Methode, die JULICH (1951, 1963) PAULI und Mitarbeiter (1959) u. a. bereits beschrieben.

Die Probanden wurden bequem auf einer flachen Liege gelagert und nach einer Ruheperiode von 30 Minuten nach Verschliessen der Nase mit einer gut dichtenden Nasenklemme an ein geschlossenes

Spirometersystem angeschlossen, dessen CO_2 - Absorber zuvor entfernt worden war. Der Atemwiderstand wurde durch eine leistungsfähige Umlaufpumpe auf ein niedriges Niveau gedrückt. Der Totraum war durch einen Tank um 100 l vergrößert und vor Versuchsbeginn mit mindestens 95 % O_2 gefüllt. Als Spirometer wurde das Gerät Repo-Test 602 A mit Digitaldrucker E - print 596 der Firma Dargatz verwendet. Es dient der automatischen Messung des Atemminutenvolumens, indem es die Ausschläge der Spirometerglocke in elektrische Impulse umsetzt, diese speichert, minütlich aufaddiert und dann jeweils die Summe in l/min ausdrückt. Die CO_2 - Antwortkurven wurden graphisch dargestellt, indem die Ventilation auf die Ordinate und der paCO_2 auf die Abszisse aufgetragen wurden. Die Regressionsgerade wurde zum grössten Teil berechnet, in einigen Fällen erfolgte die Konstruktion der Geraden zeichnerisch. Der EQ wurde aus dem Tangens des Winkels zwischen der Geraden und der Abszisse berechnet.

Aus dem mittels Finalgon-forte-Salbe hyperämisierten Ohrläppchen wurde jeweils Kapillarblut zur Gasanalyse entnommen. Zu Beginn des Versuches und zu Versuchsende wurden paO_2 , paCO_2 und pH bestimmt. 10 Minuten nach Beginn der Rückatmung und dann alle 3 - 5 Minuten wurden pH und paCO_2 gemessen. Blutgasanalysen und pH wurden nach der von CLARK und Mitarbeiter (1953) sowie ASTRUP und Mitarbeiter (1960) angegebenen Methode mit dem Astrup-Mikrogerät (Typ AME 1) mit pO_2 - Elektrode (Typ E 5046) bestimmt.

Wir bestimmten den Blutdruck automatisch mit dem Custocor-Gerät der Firma Siemens und Vogel. Die Messungen erfolgten vor Beginn in Ruhe und dann alle 3 Minuten während der Rückatmung. Bei allen 35 Probanden wurden nach der Ruheperiode von 30 Minuten und kurz vor Beendigung des Rückatmungsversuches Elektrokardiogramme abgeleitet und die Befunde untereinander verglichen. Wir verwendeten den Dreifachschreiber Cardirex 3 T von Siemens und registrierten damit folgende Ableitungen:

Extremitätenableitungen I - III

Brustwandableitungen V 1 - V 6

rechtspräcordiale Ableitungen V 3 R und V 4 R.

Die Herzfrequenz wurde teilweise aus den EKG-Ableitungen abgelesen, teilweise wurde auch die Pulsfrequenz manuell bestimmt, und zwar jeweils nach den Blutdruckmessungen.

3.1.3. Diskussion der Methode

CO_2 - Antwortkurven können grundsätzlich auf 2 verschiedene Arten gewonnen werden:

- a) durch Messung der Ventilation bei Inspiration von Gasgemischen mit konstanter CO_2 - Konzentration, eine Methode, die u. a. von LOESCHKE, LERCHE und JAEGER angegeben wurde. Sie hat den Vorteil, dass sich pH und pCO_2 im arteriellen Blut jeweils auf den

inspiratorischen $p\text{CO}_2$ einstellen. Dabei sind Gemische sowohl aus CO_2 / O_2 als auch aus $\text{CO}_2 / \text{Luft}$ möglich,

- b) die Rückatmungsmethode, die u. a. von JULICH, PAULI und HERBERG angegeben wurde. Hierbei kommt es durch Rückatmung in das geschlossene Spirometersystem bei entferntem CO_2 - Absorber zu einer kontinuierlichen Erhöhung des inspiratorischen CO_2 - Druckes. Dies führt zu einer Hyperkapnie und respiratorischen Azidose, was vom Organismus mit einem Ventilationszuwachs beantwortet wird. Das Atemminutenvolumen wird fortlaufend registriert. Die Methode hat den Vorteil einer relativ kurzen Versuchsdauer von durchschnittlich 40 - 50 Minuten. In diesem Zeitraum erhält man im Gegensatz zur zuerst beschriebenen Methode 8 - 10 Kurvenpunkte, so dass die CO_2 - Antwortkurven exakter zu bestimmen sind. NIELSEN und SMITH (1952) und LOESCHKE und GERTZ (1958) wiesen darauf hin, dass die hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration die Steilheit der CO_2 - Antwortkurven nur wenig mindert. Da der Totraum über 100 Liter beträgt und mindestens mit 95 % reinem

Sauerstoff gefüllt ist, ist gewährleistet, dass auch bei langer Versuchsdauer und grosser Sauerstoffaufnahme die Sauerstoffkonzentration von 85 % im Spirometer-system praktisch nie unterschritten wird. So ist sicher, dass die während der Rückatmungsversuche registrierten kardiovaskulären Reaktionen nur auf dem CO_2 - Anstieg bzw. auf der Azidose beruhen, nicht jedoch auf einem Ansprechen der Sauerstoffmangelrezeptoren.

Zur Messung des CO_2 - Gehaltes im Blut war bis vor wenigen Jahren die Methode nach VAN SLYKE (1917) üblich, eine genaue jedoch sehr aufwendige Methode, die zugunsten von Mikroanalysemethoden verlassen wurde (ASTRUP (1956), GERTZ und LOESCHKE (1958)). Dabei handelt es sich um eine pH-Messung, die auf der Linearität der Beziehung von $\log \text{pCO}_2$ und pH beruht. Wir verwandten die bewährte Mikro-Astrup-Methode, bei der es sich auch um eine pCO_2 - Messung über die pH-Bestimmung handelt. Dabei werden aus dem mittels Finalgon-forte-Salbe hyperämisierten Ohr läppchen $25\mu\text{l}$ Kapillarblut gewonnen.

Durch Äquilibrieren der Blutprobe auf 2 bekannte CO_2 - Drucke und Messung der pH-Werte werden 2 Punkte der Geraden bestimmt. Die Ermittlung des aktuellen pH-Wertes auf der Abzisse ermöglicht die Ablesung des aktuellen pCO_2 - Wertes auf der Ordinate. Die Mikro-Astrup-Methode hat den Vorteil grosser Genauigkeit, geringen Zeitaufwandes und minimaler Belästigung des Probanden.

Die Blutdruckmessungen erfolgten automatisch mit dem Custocor-Gerät, das nach dem 1959 von v. UEXKÜLL und KILLING angegebenen Prinzip nach KOROTKOFF arbeitet. Dazu wird ein kleines Mikrophon mittels eines Gummibandes über der Arteria brachialis plaziert. Darüber wird die Blutdruckmanschette gelegt, welche durch das Gerät in einem beliebig zu wählenden Intervall (z. B. alle 5 Minuten) aufgepumpt wird. Auch der Meßbereich des Gerätes kann verändert werden, d. h. das Gerät pumpt die Blutdruckmanschette bis zu einem bestimmten Druck auf und registriert den Blutdruck in dem dazugehörigen Meßbereich, indem das hoch-

empfindliche Mikrophon das KOROTKOFF'sche Geräusch aufnimmt, verstärkt und in elektrische Impulse umformt. Diese werden durch das Gerät in Form von Punkten auf einem graduierten Papierstreifen mit Zeitvorschub ausgedruckt. Für die fehlerfreie Funktion des Gerätes ist die exakte Platzierung des Mikrophons über der Arterie mit möglichst geringem Auflagedruck von grosser Bedeutung, da im Falle einer zu festen Fixierung die Blutdruckwerte zu tief gemessen werden. Die Methode entspricht im Prinzip der herkömmlichen Blutdruckmessung und die Ergebnisse sind nach v. UEXKÜLL und KILLING (1959) und WICK (1968) mit denen der Handmessung vergleichbar. Von Nachteil ist, dass der systolische und diastolische Blutdruck nicht von derselben Pulswelle bestimmt werden können, so dass rasche Blutdruckschwankungen kaum erfasst werden. Dies dürfte auch zumindest teilweise erklären, dass bei den nach Versuchsende gemessenen Blutdruckwerten die später gemessenen diastolischen Werte rascher abfallen als die davor gemessenen systolischen Werte. Nach WICK

dürften die so erhaltenen Blutdruckwerte maximal um 15 mm Hg von den durch blutige Messung gewonnenen Werten abweichen. Da bei unseren Untersuchungen jedoch weniger die absoluten Werte, sondern vielmehr die Blutdruckänderungen im Verlauf des Versuches von Interesse sind, kann diese Meßgenauigkeit als ausreichend erachtet werden. Der Vorteil dieser Art Blutdruckmessung liegt darin, dass die Probanden nur geringfügig belastigt werden, während es bei der blutigen Blutdruckmessung durch die zur Arterienpunktion erforderlichen Manipulationen über Sympathicusaktivierung und Adrenalin ausschüttung allein schon zu einer beträchtlichen Blutdruck-erhöhung kommen kann.

Der arterielle Mitteldruck wurde nach der von WEZLER und BÖGER angegebenen Formel jeweils ermittelt: $P_m = P_d + 0,42 \times \Delta p$. Dabei ist P_m = arterieller Mitteldruck, P_d = diastolischer Druck, Δp = Blutdruckamplitude.

3.1.4. Ergebnisse

Untersucht wurde ein Kollektiv von 35 gesunden, jungen Männern. Während der durchschnittlichen Versuchsdauer von 30 – 50 Minuten stiegen bis Versuchsende der pH und paCO_2 auf folgende Durchschnittswerte an:

	Grenzen
$\bar{X} \text{ pH} = 7,2475 \pm 0,0308$	7,15 – 7,33
$\bar{X} \text{ paCO}_2 = 77 \pm 14 \text{ mm Hg}$	54,5 – 104,0

Der paO_2 lag während des Versuches im Mittel bei 450 mm Hg. Aus der CO_2 – Antwortkurve wurde in jedem Falle der EQ bestimmt. Der Durchschnittswert betrug:

	Grenzen
$\bar{X} \text{ EQ} = 2,58 \pm 1,14$	0,6 – 3,5

Unter der akuten respiratorischen Azidose kam es in jedem Fall sowohl zu einem Anstieg des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes sowie auch des arteriellen Mitteldruckes. Die RR-Werte fingen erst nach 20 – 30 Minuten Rückatmung bei einem pH im Blut von 7,3 und einem paCO_2 – Wert von über 50 mm Hg deutlich an zu steigen und

setzten ihren Anstieg kontinuierlich fort bis zum Versuchsende. Im Mittel lagen die systolischen Maxima

$$29,4 \pm 11,1 \%$$

die diastolischen

$$25,4 \pm 11,6 \%$$
 über den Ausgangsbefunden.

Der höchste systolische Blutdruckanstieg betrug 56,6 % von 115 mm Hg auf 180 mm Hg. Der höchste überhaupt bei Versuchsende gemessene Blutdruck betrug 185 mm Hg, der niedrigste systolische 138 mm Hg. Der geringste Anstieg des systolischen Blutdruckes betrug 15,5 % von 142 mm Hg auf 164 mm Hg. Der höchste diastolische Blutdruckanstieg betrug 50 % von 70 mm Hg auf 105 mm Hg. Der höchste bei Versuchsende gemessene diastolische Blutdruck war 115 mm Hg, der niedrigste 70 mm Hg. Der geringste diastolische Blutdruckanstieg betrug 2,1 % von 93 auf 95 mm Hg. Der arterielle Mitteldruck stieg bis Versuchsende um durchschnittlich $26,8 \pm 11,2 \%$.

Die Blutdruckamplitude nahm bis Versuchsende um $36,2 \pm 12,8 \%$ zu. Die grösste Steigerung betrug 125 % von 40 auf 90 mm Hg. In 4 Fällen nahm die Amplitude zwischen 3,3 und 10 % ab. In jedem Falle kam es während der

Pulsfrequenz, die bei Versuchsende meist über 100/min lag. Als höchste Frequenzsteigerung fanden wir eine Zunahme von 68 auf 132 Schläge /min, d. h. ein Anstieg um 94 %, als geringste eine Zunahme von 76 Schlägen /min auf 104 Schläge /min, d. h. einen Anstieg um 36,8 %. Im Mittel lag die Steigerung um $57,3 \pm 15,0$ % über dem Ausgangswert.

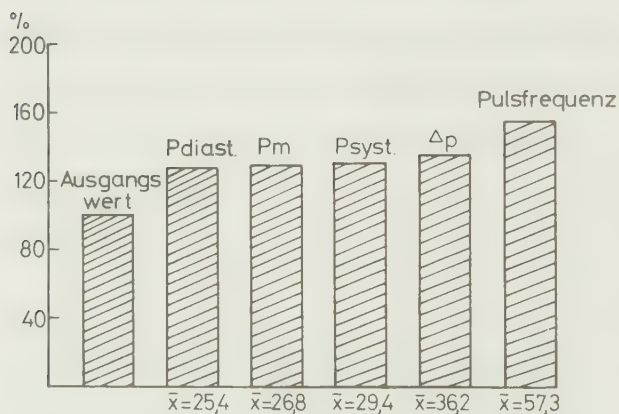
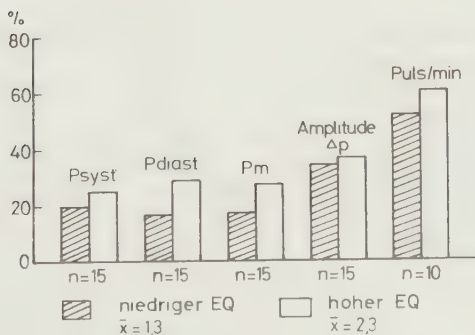


Abb. 6 Prozentuale Zunahme von systolischem (P_{syst}) und diastolischem Blutdruck ($P_{diast.}$) sowie von arteriellem Mitteldruck (P_m), Blutdruckamplitude (Δp) und Pulsfrequenz während akuter respiratorischer Azidose.

Um zu der Frage Stellung nehmen zu können, ob die von PRICE (1960) vertretene These stimmt, dass während akuter respiratorischer Azidose eine funktionelle Kopplung von Atem- und Vasomotorenzentrum besteht, untersuchten wir, ob während der Rückatmung Blutdruck- und Pulsverhalten von der Höhe des EQ abhängen. Dazu wurden 2 Kollektive gebildet. Diese umfassten je 15 Probanden mit den niedrigsten und den höchsten EQ-Werten. Zur besseren Differenzierung der Gruppen wurden 5 Probanden mit mittleren EQ-Werten eliminiert. Dann verglichen wir die Kollektive, ob sie sich hinsichtlich der kardiovaskulären Reaktionen unterschieden:
siehe Tabelle und Graphik.



Psyst = Systol Blutdruck Pm = arterieller Mitteldruck
Pdiast = diastol Blutdruck Δp = Amplitude

	Kollektiv mit niedrigem EQ	Kollektiv mit hohem EQ
	$\bar{X} = 1,3$	$\bar{X} = 2,3$
	$n = 15$	$n = 15$
Ausgangs-RR (mm Hg)	126/74	122/74
Ausgangs-RR-Amplitude (mm Hg)	52	48
Prozentuale Zunahme des systolischen RR (mm Hg)	20,6	24,5
Prozentuale Zunahme des diastolischen RR (mm Hg)	16,0	29,5
Prozentuale Zunahme des arteriellen Mitteldruckes (mm Hg)	17,6	27,7
Prozentuale Zunahme der RR-Amplitude (mm Hg)	34,6	36,0
Prozentuale Zunahme der Pulsfrequenz ($n = 10$) Schläge /min	53,2	61,5

Dabei fanden wir, dass die Gruppe mit einem hohen EQ ($\bar{X} = 2,3$) im Vergleich zu dem Kollektiv mit niedrigem EQ ($\bar{X} = 1,3$) deutlich einen stärkeren Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, des arteriellen Mitteldruckes sowie der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz zeigte, und dies, obwohl das Kollektiv mit niedrigem EQ eine stärkere Azidose (Mittelwert des pH = 7,23) und Hyperkapnie (Mittelwert des $\text{pCO}_2 = 82$ mm Hg) als das Kollektiv mit hohem EQ (Mittelwert des pH = 7,27 und $\text{pCO}_2 = 71$ mm Hg) hatte.

Bei 24 Probanden untersuchten wir das Blutdruckverhalten unmittelbar nach Beendigung des Rückatmungsversuches, um möglicherweise das sogenannte ppH-Phänomen (post hypercapnic hypotension) nachzuweisen. Dabei beobachteten wir in jedem Falle einen deutlichen Abfall des arteriellen Mitteldruckes, sowie des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Eine ausgesprochene hypotensive Reaktion fanden wir in keinem Falle. Dabei fiel der arterielle Mitteldruck um durchschnittlich 14 % (Grenzen = 25 % bis = 5,9 %), der systolische Blutdruck im Durchschnitt um = 9,6 % (Grenzen = 26,4 % bis = 1,8 %) und der diastolische Blutdruck um durchschnittlich = 22,1 % (Grenzen = 41,2 % bis = 2,1 %).

Die Amplitude stieg im Durchschnitt um 10,1 %
(Grenzen + 55,6 % bis - 36,5 %).

Um eine mögliche Abhängigkeit der cardiovascularen Reaktion unmittelbar nach Beendigung des Rückatmungsversuches vom EQ deutlicher zu machen, bildeten wir erneut 2 Kollektive mit je 10 Probanden mit niedrigem EQ ($\bar{X} = 1,3$) und hohem EQ ($\bar{X} = 2,3$) unter Weglassen von 4 Probanden mit mittleren EQ-Werten. Dabei erhielten wir folgende Ergebnisse:

	Kollektiv mit niedrigem EQ $\bar{X} = 1,3$ n = 10	Kollektiv mit hohem EQ $\bar{X} = 2,3$ n = 10
Durchschnittlicher RR bei Versuchsende (mm Hg)	160/91	156/93
Durchschnittlicher RR nach Versuchsende (mm Hg)	144/73	138/69
Prozentuale Änderung des systolischen RR (mm Hg)	- 9,9	- 11,6
Prozentuale Änderung des diastolischen RR (mm Hg)	- 20,3	- 25,8
Prozentuale Änderung des arteriellen Mitteldruckes (mm Hg)	- 13,8	- 16,3
Prozentuale Änderung der Amplituden (mm Hg)	+ 5,7	+ 11,8

Das Kollektiv mit dem hohen EQ zeigte also nach Versuchsende einen deutlich stärkeren Abfall von systolischem und vor allem des diastolischen Blutdruckes, sowie des mittleren arteriellen Druckes. Die Amplitude nahm nach Versuchsende bei dem Kollektiv mit hohem EQ deutlich stärker zu.

3.1.5. Diskussion der Ergebnisse

Bei unseren Untersuchungen fanden wir, dass Gesunde eine akute respiratorische Azidose regelmässig mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie mit einer Steigerung der Herzfrequenz beantworten.

Mc. ELROY und Mitarbeiter (1958) fanden am isolierten Meerschweinchenherzen unter Azidose eine Verminderung der Kontraktionskraft. Diese negativ inotrope Wirkung wird beim Menschen wahrscheinlich durch

die Aktivierung des Sympathicus kompensiert, so dass es sogar zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens kommt. MECHTELKE und Mitarbeiter (1958) erhöhten den alveolären inspiratorischen CO_2 - Druck bei Katzen bis auf 130 mm Hg. Dabei fanden sie keine wesentliche Änderung des Blutdruckes im kleinen und grossen Kreislauf sowie des Herzzeitvolumens. CLARKE (1952) fand bei Probanden, die Luft mit einem CO_2 - Anteil von 5 % atmeten, keine Erhöhung des Schlagvolumens. NG und Mitarbeiter (1967) fanden beim Kaninchen bei steigendem paCO_2 und fallendem pH eine Abnahme des linksventrikulären Blutdruckes. Hielten sie jedoch unter sonst gleichen Versuchsbedingungen den pH konstant, konnte der paCO_2 stark erhöht werden, ohne dass sich der linksventrikuläre Druck wesentlich änderte. Nach Ansicht der Autoren ist der intrazelluläre pH-Wert als der kritische Faktor für die Funktion des Myocards anzusehen. Im Gegensatz dazu fanden WENDLING und Mitarbeiter (1966) bei anästhesierten Hunden, die mit einem Luftgemisch mit 10 % CO_2 beatmet wurden, eine Zunahme des Schlagvolumens, eine periphere Vasodilatation und eine Abnahme des

arteriellen Druckes. ASMUSSEN (1943) liess Menschen im Liegen CO_2 - Luftgemische einatmen. Er registrierte bei den Probanden eine Schlagvolumenzunahme bis 60 %. Richtete er die Versuchspersonen um 60 Grad auf, so kam es nur zu einer geringeren Schlagvolumenzunahme. Dieses Phänomen erklärte der Autor durch Versacken des Blutes im Splanchnikus- und Beinvenengebiet. Die Literaturbefunde zeigen also recht uneinheitliche Ergebnisse.

PRICE (1960) folgte aus eigenen Untersuchungen und aufgrund der Literaturbefunde, dass beim Menschen unter CO_2 -Atmung das Herzzeitvolumen zunimmt. Darüber hinaus fand er eine Zunahme des arteriellen Blutdruckes und der cerebralen, coronaren und renalen Durchblutung um bis zu 50 %, Befunde, die auch von BRICKNER und Mitarbeiter (1956) und ETSTEN (1957) bestätigt werden. BERNISMEIER (1965) meint, dass eine Coronardilatation beim Menschen erst durch sehr hohe CO_2 - Konzentrationen bewirkt wird.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen mit einem durchschnittlichen Anstieg des arteriellen Mittel-
druckes um $26,8 \pm 11,2$ % und der Pulsfrequenz
um $57,3 \pm 15$ % Werte, die mit den Ergebnissen von
PRICE vergleichbar sind. Die Zunahme des Schlag-
volumens lässt sich höchstens indirekt aus der Steige-
rung der Amplitude um durchschnittlich $36,2 \pm 12,8$ %
folgern. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen
Widerspruch zu den Resultaten von THAUER, der
bei Probanden mit allerdings konstantem inspirato-
rischem CO_2 - Anteil von 4 % keine Veränderung
der Blutdruckamplitude fand.

Inwieweit die beobachteten cardiovasculären Reaktionen
auf die Azidose oder auf die Hyperkapnie oder auf beide
Faktoren zurückzuführen sind, lässt sich nicht sicher
aussagen. Da zumindest im Tierversuch die Azidose
negativ inotrop wirkt, dürfte die Hyperkapnie vielleicht
überwiegen (Mc. ELROY und PRICE).

Dies gilt auch wohl für Patienten mit alveolärer Hypoven-
tilation, deren leichte Hypertension und Tachycardie
eher durch die CO_2 - Wirkung zu erklären ist als durch

die Azidose, da letztere durch die Homöostaseregulation des Organismus in chronischen Fällen weniger ausgeprägt ist,

Die Kohlensäure aktiviert nach PRICE in Art eines chemischen Stimulans das sympathische Nervensystem und erregt so Atem- und Kreislaufzentrum. Auch wir fanden bei unseren Untersuchungen eine gewisse Abhängigkeit in der Stärke der ventilatorischen und zirkulatorischen Antwort auf den CO_2 - Reiz. Wir verglichen das Kollektiv mit niedrigem EQ mit dem Kollektiv mit hohem EQ, wobei Ausgangsblutdruck und Pulsfrequenz beider Kollektive praktisch gleich waren. Dabei fanden wir, dass systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsfrequenz der Gruppe mit niedrigem EQ deutlich weniger stark anstiegen als bei der Gruppe mit hohem EQ, obwohl die Gruppe mit niedrigen EQ-Werten am Versuchsende im Durchschnitt mit 82 mm Hg deutlich einen höheren paCO_2 hatte als die Vergleichsgruppe mit hohem EQ ($\text{paCO}_2 = 71$ mm Hg). Da das Kollektiv mit hohem EQ die subjektiv unangenehmen Ventilationssteigerungen und Herz-Kreislauf-Reaktionen ausgeprägter zeigte, ist es verständlich, dass

es den Versuch durchschnittlich zeitiger abbrach und so bei Versuchsende einen signifikant niedrigeren paCO_2 aufwies ($p < 0,05$).

Der cardiovaskuläre Reglerkreis unterliegt der zentralen Kontrolle verschiedener Zentren, die eng miteinander verflochten sind. P. LANGHORST * (1972).

Dabei unterscheiden wir in der Literatur:

- 1.) die neurovegetative Kontrolle des arteriellen Mittel-
druckes
- 2.) die neurovegetative Kontrolle der Herzaktion
- 3.) die neurovegetative Kontrolle der lokalen Blutver-
teilung

zu 1.) Der Globalblutdruck wird in erster Linie von Baro-
rezeptoren des Carotissinus registriert. Sie trans-
formieren mechanische Zugbelastung in bioelektrische
Impulse, die eine zentral gesteuerte Blutdrucksenkung
auslösen. E. ZERBST * (1972).

zu 2.) Die zentrale Frequenzkontrolle obliegt speziellen Neuronen im Stammhirn, die ihre Afferenzen von folgenden Rezeptoren beziehen. A. S. PAINTER * (1972),

- a) die A- und B-Rezeptoren im rechten und linken Vorhof,
- b) die Ventrikeldruck- oder Coronararterien-rezeptoren,
- c) die Barorezeptoren in der Aorta.

zu 3.) Die periphere sympathische Gefäßinnervation ist nicht einheitlich. Neben der Durchblutung, die vom arteriellen Mitteldruck getragen wird, verfügen alle Organe über mehr oder weniger bekannte Möglichkeiten der autonomen lokalen Durchblutungsregelung.

Dabei werden unter zentraler Mitkontrolle lokal wirkende, kurzgeschlossene Arteriolenreflexe ausgelöst, deren Sensoren offenbar periphere Chemo- und Barorezeptoren sind. Diese melden den erhöhten Blutbedarf, wenn der Organstoff-

wechsel mehr Sauerstoff und Substrat braucht bzw. Stoffwechselprodukte abgibt. So fand B. G. WALLIN * (1972) beispielsweise pulssynchrone Entladungen in den peripheren nervalen Endplatten, und zwar Entladungen bei Druckabfall und Hemmung bei Druckanstieg, auf der Grundlage örtlicher barorezeptiver Kontrolle.

Die enge Nachbarschaft von respiratorischen und cardiovascularen Zentren im Gebiet der *Formatio reticularis* schliesst eine enge reflektorische Synchronisation beider Zentren ein, denn Atmung und Kreislauf sind in jeder Phase voneinander abhängig. Und beide gemeinsam hängen vom vegetativen Grundtonus ab, also von der Aktivität der *Formatio reticularis*. Die hier vorgetragenen Erkenntnisse über die neurovegetative Steuerung der cardiovascularen Reaktionen stehen durchaus im Einklang mit unseren Untersuchungsergebnissen.

Bei den 24 Probanden, die wir hinsichtlich des "post hypercapnic-hypotension" - Phänomens untersuchten, konnten wir keine hypotensive Reaktion beobachten.

Die Mehrzahl der Autoren ist der Meinung, dass die posthyperkapnische Hypotension bei paCO_2 - Werten unter 70 mm Hg nicht auftritt. Das phh-Phänomen konnte jedoch schon häufiger in der Klinik beobachtet werden, wenn bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz durch Beatmung die pathologischen Blutgaswerte rasch normalisiert wurden. Hierbei spielen jedoch andere Faktoren, wie Hypoxämie, Obstruktion, Restriktion u. a. eine wesentliche Rolle, so dass diese Beobachtung zu unseren Versuchsergebnissen nicht im Widerspruch steht. Wegen der Gefahr des schweren Blutdruckabfalles sollte man bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie die Atmung nur behutsam normalisieren. Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich meist um Untersuchungen, die mit extrem hohen paCO_2 - Drucken bzw. in Narkose durchgeführt wurden.

PRICE und HELRICH (1955) fanden bei mit Cyclopropan narkotisierten Probanden nach Hyperkapnie einen Blutdruckabfall von durchschnittlich 20 mm Hg. PRICE führt den Blutdruckabfall zumindest teilweise auf das Cyclopropan zurück. CLOWES und Mitarbeiter (1955) fanden bei 10 Probanden, die in Narkose mit einem Luftgemisch mit

35 % CO_2 beatmet wurden, nach Versuchsende in 3 Fällen eine mässige hypotensive Reaktion. Eine eindeutige Erklärung für die Ursachen, die den Blutdruckabfall nach Hyperkapnie bewirken, gibt es bis heute nicht. DRIPPS und COMROE (1947) vermuten eine toxische Schädigung des Vasomotorenzentrums durch die 2 Noxen Narkotikum und länger anhaltende Hyperkapnie. BILLINGS und BROWN (1955) halten eine rasche Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens für die Ursache des Blutdruckabfalls. Interessant erscheint die Hypothese von HEATH und BROWN (1956), die annehmen, dass das CO_2 aus dem Zentralnervensystem rascher eliminiert wird als aus dem übrigen Gewebe. Dadurch kommt es nach Beendigung der Hyperkapnie zu einem raschen Fortfall des Stimulus CO_2 auf das Vasomotorenzentrum, während im übrigen Körper das CO_2 noch für eine Vasodilatation sorgt, so dass es über eine Abnahme des Widerstandes in der peripheren Strombahn zu einem Blutdruckabfall kommt. Da für das Zustandekommen der Hypertension unter Hyperkapnie die Stimulierung des Sympathicus durch CO_2 von grösster Bedeutung ist, dürfte u. E. der plötzliche Fortfall dieses Stimulans nach Hyperkapnie für den Blutdruckabfall die wahrscheinlichste Erklärung sein (GEISLER / ROST (1972)).

3.2. Elektrocardiographische Befunde

3.2.1. Einleitung

In der Literatur finden sich nur spärliche Angaben über Veränderungen des Elektrocardiogramms bei akuter respiratorischer Azidose bzw. Hyperkapnie. MAC DONALD, SECHZER, YOUNG und Mitarbeiter sowie ALTSCHULE, GRAHAM, PRICE, YOUNG und Mitarbeiter fanden sowohl im Tierexperiment wie auch beim Menschen bei inspiratorischen Gemischen mit einem CO_2 - Anteil bis 30 % recht unterschiedliche EKG-Veränderungen. Diese Befunde sind schon wegen der extremen Bedingungen nur bedingt vergleichbar mit den Ergebnissen, die man bei CO_2 - Drucken findet, wie sie im klinischen Krankengut vorkommen. Andererseits spielen bei Kranken mit chronischer respiratorischer Azidose bzw. Hyperkapnie die Tachycardie, die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und die veränderte Atemmechanik eine wesentliche Rolle, so dass EKG-

Veränderungen allein aufgrund dieser Faktoren von denen der reinen CO_2 - Wirkung nicht sicher abgrenzbar sind.

3. 2. 2. Problemstellung

Folgende Fragen erschienen uns bei der Ableitung von Elektrokardiogrammen unter akuter respiratorischer Azidose bzw. Hyperkapnie von Bedeutung:

- 1.) Treten Herz-Rhythmusstörungen auf?
- 2.) Kommt es zu EKG-Veränderungen, die als pH - oder CO_2 - spezifische Wirkung auf Coronardurchblutung oder Myocardstoffwechsel zu erklären sind?
- 3.) Finden sich EKG-Veränderungen, die auf eine vermehrte Rechtsherzbelastung hinweisen?

3.2.3. Material und Methode

Bei 35 gesunden Versuchspersonen im Alter von 20 – 28 Jahren wurden nach einer Ruheperiode von 30 Minuten und kurz vor Beendigung der Rückatmungsversuche, bei denen der pH im Blut auf durchschnittlich 7,25 gesenkt und der paCO_2 auf durchschnittlich 77 mm Hg gesteigert wurden, Elektrokardiogramme abgeleitet und die Befunde miteinander verglichen. Mit dem Dreifachschreiber Cardirex 3 T von Siemens wurden folgende Ableitungen registriert:

Extremitätenableitungen I, II und III

Brustwandableitungen V 1 – V 6

Rechts-präcordiale Ableitungen V3_R und V4_R •

Um die Konstanz der Ableitungspunkte zu gewährleisten, wurden Klebeelektroden verwandt, die während der ganzen Versuchsdauer belassen wurden.

3.2.4. Ergebnisse

Alle 35 Probanden zeigten bei Versuchsende EKG-Veränderungen wie P-Überhöhungen und T-Abflachungen, wie sie vorwiegend durch die Tachycardie zu erklären sind.

21 Probanden zeigten bei Versuchsende in den EKG-Ableitungen gegenüber dem Ruhe-EKG zusätzliche Veränderungen, die nicht alleine tachycardiebedingt sind. Nach Häufigkeit gegliedert gibt sie folgende Tabelle wieder:

1.) Typenwandel nach rechts	7
2.) Stärkere respiratorische Arrhythmie	5
3.) Kammerenteilveränderungen	5
4.) Atemabhängige QRS-Veränderungen	2
5.) Änderungen der av-Überleitung	2

14 Probanden zeigten keine verwertbaren azidose- oder hyperkapnie-bedingten EKG-Veränderungen.

3.2.5. Diskussion der Ergebnisse

Die Literaturbefunde über die Veränderungen im Elektrokardiogramm unter akuter respiratorischer Azidose im Tierexperiment sind unergiebig. So liessen YOUNG und Mitarbeiter (1954) Hunde und Ratten ein inspiratorisches Gasgemisch mit 35 - 45 % CO_2 atmen. Dabei kam es nur vereinzelt zu EKG-Veränderungen, präterminal zu Bradycardie und schliesslich zu Kammerflimmern. Die metabolische Azidose fördert im Tierversuch nach GERST und Mitarbeiter (1966) das Kammerflimmern, nicht jedoch die respiratorische Azidose. Bei Hunden in Cyclopropananästhesie, die 5 - 25 % CO_2 in O_2 atmeten, fanden GRAHAM und Mitarbeiter (1959) keine EKG-Veränderungen. Nach PRICE (1960) wird in Narkose die pCO_2 - Schwelle für das Auftreten von Arrhythmien verändert, und zwar soll Cyclopropan sie senken, während Halothan sie anhebt.

Auch die Literaturangaben über EKG-Veränderungen bei respiratorischer Azidose oder Hyperkapnie des Menschen sind spärlich. ALTSCHULE und

SULZBACH (1947) beatmeten zwei Patienten, die mittels Curare relaxiert waren, mit 5 - 6 % CO_2 in O_2 und senkten so den pH im Blut auf 6,81 bzw. 7,03 ab.

Dabei konnten sie neben einer starken Frequenzsteigerung einen Übergang des Reizzentrums auf den av-Knoten und eine leichte Zunahme der Amplitude von P und R beobachten bei unverändertem PR-Intervall. MAC DONALD und SIMONSON (1953)

beatmeten 17 Patienten durchschnittlich 38 sec.

lang mit einem Gasmisch, das 30 % CO_2 enthält.

Bei insgesamt 27 Untersuchungen fanden sie in 9 Fällen eine T-Überhöhung, in 5 Fällen ventrikuläre Extrasystolen und in je einem Fall Bigeminus und supraventriculäre Tachycardie.

SECHZER und Mitarbeiter (1960) legten Untersuchungsergebnisse vor, die unter Berücksichtigung der uns interessierenden Fragenkomplexe sehr interessant erscheinen. Untersucht wurden 12 gesunde Probanden, die über 10 - 20 Minuten ein Luftgemisch mit einem CO_2 - Anteil von 7 - 14 % atmeten. Dabei wurden folgende EKG-Veränderungen registriert:

Sinusarrhythmie in 3 Fällen,
Verlängerung des PR-Intervalls über 0,20 sec. in 2 Fällen,
ventrikuläre Extrasystolen in 2 Fällen,
supraventrikuläre Extrasystolen in 2 Fällen.

Diese Ergebnisse weichen von den unserigen insofern ab,
als es bei uns in keinem Fall zu gravierenden EKG-
Veränderungen wie Extrasystolen kam. Ausser in
5 Fällen mit respiratorischer Arrhythmie kam es in
einem Fall zu einer Sinusarrhythmie mit Wechsel des
Erregungsbildungszentrums und unterschiedlicher
PQ-Zeit.

Als Ursachen für die Unterschiede kommen in Betracht:

- a) die möglicherweise ausgeprägtere Azidose und Hyperkapnie bei den Versuchen von SECHZER,
- b) das Fehlen einer Adaptationszeit, wie sie bei unseren Rückatmungsversuchen durch die allmähliche Abnahme vom pH im Blut und den langsamen Anstieg des paCO_2 gewährleistet ist.

Ebenso kam es in 2 Fällen trotz der erheblichen Frequenzsteigerung zu einer Zunahme der PQ-Zeit, ein Phänomen, das von SECHZER und Mitarbeiter (1960) als " CO_2 - spezifisch" angesehen wurde. Inwieweit die Zunahme der PQ-Zeit bzw. PR-Zeit eine azidose- bzw. hyperkapnie-spezifische Veränderung der Elektrokardiogramme darstellt, kann bei unserer Versuchsanordnung nicht sicher entschieden werden.

Die atemabhängigen QRS-Veränderungen sind am ehesten auf die forcierte Atemarbeit während der Rückatmungsversuche zurückzuführen.

Weiter muss offenbleiben, ob die gefundenen Kammer-
endteilveränderungen azidose- bzw. CO_2 - spezifisch sind.

Das Auftreten von respiratorischer Arrhythmie bei akuter respiratorischer Azidose steht scheinbar im Widerspruch zu der Beobachtung von MÜLLER-LIMMROTH, dass die respiratorische Arrhythmie

bei zunehmender Aktivierung der *Formatio reticularis* verschwindet. Bei den Rückatmungsversuchen kommt es jedoch ohne Zweifel über eine *Sympathicus*aktivierung auch zu einer zunehmenden Erregung der *Formatio reticularis*.

Der von uns bei 7 Probanden beobachtete Typenwandel nach rechts kann von einer vermehrten Rechtsherzbelastung herrühren, jedoch auch andere Faktoren wie die stark erhöhte Atemvolumenarbeit und die starke *Sympathicus*aktivierung können solche EKG-Veränderungen bewirken.

v. EULER und LILJESTRAND (1946) sahen tierexperimentell unter Hypoxämie und Hyperkapnie einen Anstieg des pulmonalen Arteriendruckes, ein Befund, der auch von STUART - HARRIS bestätigt wurde. Nach ENSON und Mitarbeiter (1964) führen Hypoxämie und respiratorische Azidose auch beim Menschen zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes. Für diesen Druckanstieg ist nach FISHMAN der pH im

Blut ein wichtigerer Parameter als der paCO_2 . Auch DAUM und Mitarbeiter (1969) fanden während akuter nicht kompensierter Azidose einen Druckanstieg in der Arteria pulmonalis sowie im rechten und linken Vorhof. Nach Ansicht der Autoren ist die respiratorische Azidose für die Funktion des Herzens wesentlicher als für die Funktion des Lungenkreislaufes. Nach den Untersuchungen von PRICE und Mitarbeiter (1955), Mc. ELROY und Mitarbeiter (1958), L'ALLEMAND und Mitarbeiter (1960) und PRICE (1960) kann an der negativ inotropen Wirkung jeder Azidose nicht mehr gezweifelt werden. Nach TENNEY (1960) kann der schwere CO_2 - Streß nur durch die Sympathicusaktivierung überlebt werden, ein Mechanismus, durch den die negativ inotrope Wirkung der Azidose kompensiert wird.

Als Zeichen für eine vermehrte Rechtsherzbelastung im Elektrokardiogramm werteten wir (FRIESE (1961), HEINECKER (1970), GEISLER / ROST (1972)):

- a) P pulmonale,
- b) Drehung des QRS-Hauptvektors nach rechts,

- c) in den Brustwandableitungen Verschiebung der Übergangszone nach links,
- d) inkompletter Rechtsschenkelblock,
- e) in V 5 und V 6 Auftreten oder Zunahme der S-Zacken.
- f) Sokolow-Lyon-Index für Rechtshypertrophie.

Der bei 7 Probanden beobachtete Typenwandel nach rechts ist wohl in erster Linie als ein Druckanstieg im kleinen Kreislauf zu werten. Ob dabei die Widerstandserhöhung im Bereich der Arteriolen oder die Zunahme des Herzschlag- und Herzzeitvolumens eine grössere Rolle spielen, oder ob beide Faktoren zu gleichen Teilen den Druckanstieg bewirken, kann anhand unserer Untersuchungen nicht entschieden werden. Auch kann nicht unterschieden werden, ob die Azidose oder die Hyperkapnie diese Veränderungen bedingen. Eine Hypoxämie konnte als Ursache jedoch ausgeschlossen werden.

Nachfolgend einige Beispiele der wichtigsten von uns beobachteten EKG-Veränderungen.

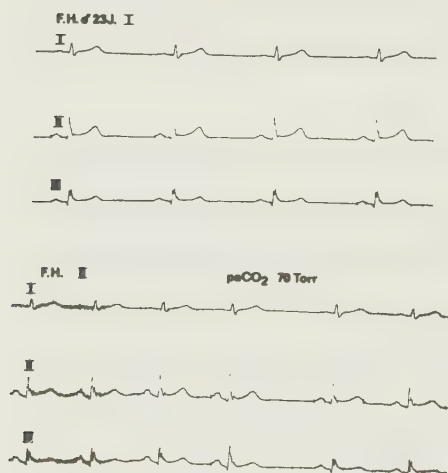


Abb. 5 EKG eines gesunden Probanden vor (I) und während (II) akuter Hyperkapnie, wobei der $paCO_2$ auf 70 mm Hg erhöht wurde. Neben der Frequenzzunahme findet sich eine deutliche respiratorische Arrhythmie. Ferner sind die P-Wellen in Ableitung II und III ausgeprägter.



Abb. 6 EKG eines gesunden Probanden vor (I) und während (II) akuter Hyperkapnie, wobei der paCO_2 auf 92 mm Hg erhöht wurde. Trotz des Frequenzanstieges von 50 auf 85 Schläge /min findet sich eine Zunahme der PQ-Zeit, Auffallende Überhöhung der P-Wellen in Ableitung II und III.



Abb. 7 EKG eines gesunden Probanden vor (I) und während (II) akuter Hyperkapnie, wobei der paCO_2 auf 81 mm Hg erhöht wurde. Deutliche Sinusarrhythmie bei wechselnder PQ-Zeit sowie zeitweise negativen P-Wellen als Ausdruck eines wechselnden Sitzes des Erregungsbildungszentrums im Vorhof.

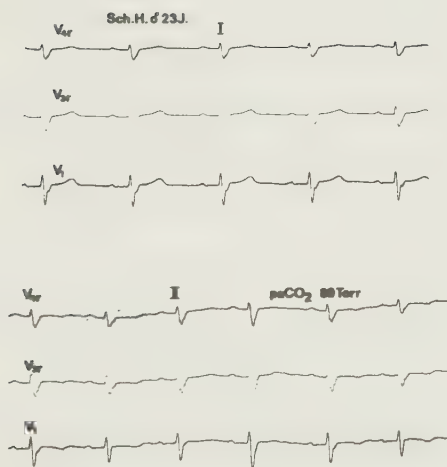


Abb. 8 Rechtspräcordiale Brustwandableitungen bei einem gesunden Probanden vor (I) und während (II) akuter Hyperkapnie, wobei der paCO_2 bis auf 89 mm Hg erhöht wurde. Dabei kommt es neben einer Frequenzzunahme zu einer T-Negativierung in V 1, V 4 R und V 3 R. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer akuten Rechts-herzbelastung.

4. Zusammenfassung

Gesunde beantworten eine akute respiratorische Azidose mit pH-Werten unter 7,3 im Blut und eine Hyperkapnie mit einem paCO_2 über 50 mm Hg ausser mit einer Hyperventilation mit einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Bei unseren Untersuchungen stiegen im Durchschnitt der arterielle Mitteldruck um 26,8 %, der systolische Blutdruck um 29,4 %, der diastolische um 25,4 %, die Blutdruckamplitude um 36,2 % und die Pulsfrequenz um 57,3 %. Die Stärke der Reizbeantwortung hing eindeutig von der Höhe des Erregbarkeitsquotienten ab. So zeigte das Kollektiv mit hohem EQ deutlich einen ausgeprägteren Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz als das Vergleichskollektiv mit niedrigerem EQ. Diese Ergebnisse stützen die u. a. von PRICE aufgestellte Hypothese einer funktionellen Koppelung von Atem- und Herz-Kreislauf-Zentrum unter akuter respiratorischer Azidose. Eine wesentliche Rolle für die kardiovaskuläre Reaktion unter akuter Hyperkapnie bzw. respiratorischer Azidose spielt die direkte Erregung des Sympathicus durch CO_2 .

Das "post hypercapnic hypotension" - Phänomen konnte bei 24 gesunden Probanden, deren pH im Blut im Durchschnitt akut im Mittel auf 7,24 gesenkt und deren paCO_2 im Mittel auf 83 mm Hg gesteigert wurde, in keinem Falle beobachtet werden. Auch die Herz-Kreislaufreaktionen bei Versuchsende waren deutlich abhängig vom EQ. Dies unterstreicht erneut die These von der Synchronisation von Atem- und Herz-Kreislauf-Zentrum.

Bei 35 jungen gesunden Probanden wurden in Ruhe und kurz vor Beendigung der Rückatmungsversuche Elektrokardiogramme abgeleitet. Dabei fanden wir keine gravierenden EKG-Veränderungen. Bei 21 Probanden fanden sich jedoch Veränderungen, die man nicht als Folgen der regelmässig auftretenden Tachycardie erklären konnte, die möglicherweise jedoch auf die Azidose oder Hyperkapnie zurückzuführen sind. In 7 Fällen fand sich ein Typenwandel nach rechts. Als Ursachen werden Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und erhöhtes Herzzeitvolumen infolge der respiratorischen Azidose und Hyperkapnie diskutiert. In jeweils 5 Fällen fanden wir eine ausgeprägte respiratorische Arrhythmie und Kammerendteilveränderungen. In 2 Fällen fand sich eine Verlängerung der av-Überleitung

5. Literaturangaben

1. Altschule, M. D., W. M. Sulzbach:
Tolerance of the human heart to acidosis;
reversible changes in RS - T interval during
severe acidosis caused by administration of
carbon dioxide.
Amer. Heart J. 33 (1947) 458
2. Asmussen, E.:
CO₂-Breathing and output of heart.
Acta physiol. scand. 6 (1943) 176
3. Astrup, P.:
A simple electrometric technique for the
determination of carbon dioxide tension
in blood and plasma, total content of carbon
dioxide in plasma, and bicarbonate content
in separated plasma at a fixed carbon dioxide
tension (40 mm Hg).
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8 (1956) 33
4. Astrup, P., K. Jørgensen, O. S. Andersen,
K. Engel:
The acid-base metabolism.
Lancet 1960/I, 1035
5. Bartels, H., E. Bücherl, C. W. Hertz,
G. Rodewald, M. Schwab:
Lungenfunktionsprüfungen.
Springer, Berlin 1959
6. Baur, H.
Respiration und Kohlensäurehaushalt
Schattauer, Stuttgart 1963

7. Berndt, J.: 1972 *
8. Berndt, J., H. H. Loeschke, M. Schläpke.: 1972 *
9. Bernsmeier, A.:
Die coronare Blutversorgung bei den Klappen-
insuffizienzen des linken Herzens.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch 31 (1965) 51
10. Billings, H. H., E. B. Brown jr.:
Effect of splenectomy on changes in plasma and
blood volume produced by inhalation of
30 % and 40 % CO₂ in dogs.
Amer. J. Physiol. 180 (1955) 363
11. Black, G. W., H. W. Linde, R. D. Dripps,
H. L. Price:
Circulatory changes accompanying respiratory
acidosis during halothane (Fluothane)
anesthesia in man.
Brit. J. Anaesth. 31 (1959) 238
12. Bradley, R. D., S. J. G. Semple:
A comparison of certain acid-base characteristics
of arterial blood, juglar venous blood and
cerebrospinal fluid in man, and the effect on
them of some acute and chronic acid-base
disturbances.
J. Physiol. (Lond.) 160 (1962) 381
13. Brickner, E. W., E. G. Dowds, B. Willits,
E. E. Selkurt:
Mesenteric blood flow as influenced by
progressive hypercapnia.
Amer. J. Physiol. 184 (1956)
14. Bühlmann, A. A., W. Scheitlin, P. H. Rossier:
Die Beziehungen zwischen Blut und Liquor
cerebro-spinalis bei Störungen des Säure-
Basen-Gleichgewichtes.
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 427

15. Clark, L. C., R. Wolf, D. Granger, Z. Taylor:
Continuous recording of blood oxygen
tensions by polarography.
J. appl. Physiol. 6 (1953) 189
16. Clarke, R. S.:
Effect of voluntary overbreathing on blood
flow through the human forearm.
J. Physiol. (Lond.) 118
17. Clowes jr. G., A. Hopkins, F. Simeone:
Comparison of physiological effects of
cardiac arrest.
Ann. Surg. 142 (1955) 446
18. Cohen, M. I., T. Hukuhara, H.-P. Koepchen.: 1972 *
19. Comroe, J. H., R. E. Forster, A. B. Dubois,
W. A. Briscoe, E. CarlSen:
Die Lunge.
Schattauer, Stuttgart 1968
20. Daum, S., C. S. Vorcik, J. Prochazka,
K. Krofta:
The function of the heart muscle in
respiratory insufficiency.
Respiration 26 (1969) 387
21. Dripps, R. D., J. H. Comroe jr:
Respiratory and circulatory response of the
normal man to inhalation of 7,6 and 10,4 % CO₂
with comparison of the maximal ventilation
produced by severe muscular exercise,
inhalation of CO₂ and maximal voluntary
hyperventilation.
Amer. J. Physiol. 43 (1947) 149

22. Enson, Y., C. Guitini, L. M. Lewis,
T. Q. Morris, M. I. Ferrer, R. M. Harvey:
The influence of hydrogen ion concentration
and hypoxia on the pulmonary circulation.
J. clin. Invest. 43 (1964) 1146
23. Etsten, B.:
Effects of respiratory acidosis upon cardiac
output, blood pressure and total peripheral
resistance during cyclopropane anesthesia
in man.
J. Pharm. exp. Ther. 119 (1957) 144
24. v. Euler, U. S., G. Liljestrand:
Observation on the pulmonary arterial blood
pressure in the cat.
Acta physiol. scand. 12 (1946) 301
25. Fishman, A. P.:
Respiratory gases in the regulation of
pulmonary circulation.
Physiol. Rev. 41 (1961) 214
26. Foregger, R.:
John Snow's early research on carbon
dioxide.
Anaesthesiol. 21 (1960) 20
27. Geisler, L.:
Experimentelle Hyperkapnie.
Habilitationsschrift, Gießen 1969 a
28. Geisler, L., H.-D. Rost:
Hyperkapnie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

29. Gerst, P. H., W. H. Fleming, J. R. Malm:
Increased susceptibility of the heart to
ventricular fibrillation during metabolic
acidosis.
Circulat. Res. 19 (1966) 63
30. Gertz, K. H., H. H. Loeschcke:
Elektrode zur Bestimmung des CO_2 - Druckes.
Naturwissenschaften 45 (1958) 160²
31. Graham, G. R., D. W. Hill, J. F. Nunn:
Circulatory and respiratory responses of the dog to
progressively increasing concentration
of inhaled carbon dioxide.
J. Physiol. (Lond.) 149 (1959) 75
32. Haldane, J. S., J. G. Priestley:
The regulation of the lung ventilation.
J. Physiol. (Lond.) 32 (1905) 225
33. Hasselbalch, K. A.:
Die Berechnung der Wasserstoffzahl des
Blutes aus der freien und gebundenen Kohlen-
säure und die Sauerstoffbindung des Blutes
als Funktion der Wasserstoffzahl.
Biochem. Z. 78 (1916) 113
34. Heath, C., E. B. Brown jr.:
Posthypercapnic hemodynamic change in dogs.
J. appl. Physiol. 8 (1956) 495
35. Herberg, D., L. Geisler, W. Bohr, G. Utz:
Untersuchungen am Menschen über den
Einfluss verschiedener Pharmaka auf die CO_2 -
sensible zentrale Atmungsregulation mittels CO_2 -
 CO_2 - Antwortkurven.
Pharmacol. clin. 1 (1968) 54
36. Jäger, L.:
Untersuchungen zur Atemregulation
bei Asthma bronchiale.
Respiration 25 (1968 a) 216

37. Julich, H.:
Die Veränderungen der Erregbarkeit des
Atemzentrums mit einem Beitrag zur Methodik
der Erregbarkeitsbestimmungen.
Z. ges. exp. Med. 117 (1951) 539
38. Julich, H.:
Die Bedeutung des Sauerstoffrückatmungs-
versuches für die Beurteilung atemwirksamer
Arzneimittel.
Med. Klin. 9 (1963) 337
39. Koepchen, H. - P.: 1972 *
40. L'Allemand, H., U. J. Wassner, E. Wagner:
Die Wirkung respiratorischer Acidose und Alka-
lose bei Normoxie auf das Herz.
Anaesthesist 9 (1960) 74
41. Langhorst, P.: 1972 *
42. Loeschcke, H. H., K. H. Gertz:
Einfluss des O_2 - Druckes in der Einatemungs-
luft auf die Atemtätigkeit des Menschen, geprüft unter
Konstanthaltung des alveolären CO_2 - Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267 (1958) 460
43. Loeschcke, H. H., B. Katsaros, D. Lerche:
Differenzierung der Wirkungen von CO_2 - Druck
und Wasserstoffionenkonzentration im Blut
auf die Atmung beim Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270 (1960) 461
44. Loeschcke, H. H.: 1972 *
45. MacDonald, F. M., E. Simonson:
Human electrocardiogram during and after
inhalation of thirty per cent carbon dioxide.
J. appl. Physiol. 6 (1953) 304

46. Matthes, K.:
- Pathophysiologie der Diffusion
und Perfusion.
Verh. dtsh. Ges. Path. 44 (1960) 75
47. McElroy jr., W. T., A. J. Gerdes, E. B. Brown jr.:
- Effects of CO_2 bicarbonate and pH on
performance of isolated perfused guinea
pig hearts.
Amer. J. Physiol. 195 (1958) 412
48. Mechelke, K., E. Nusser, W. Ulmer:
- Über den Einfluss erhöhter alveolärer
Kohlensäuredrucke auf den Blutdruck und die
Stromstärke im grossen und kleinen
Kreislauf.
Z. Kreisl.-Forsch. 17 (1951) 25
49. Miescher-Rüsch:
- zit. nach Geisler und Rost, Hyperkapnie,
Thieme-Verlag 1972
50. Müller-Limmroth:
- zit. aus seinem Vortrag am 15.3.1973
Thema: "Neuro-physiologische Aspekte
des Sportes" vor dem Deutschen Sportärzte-
bund in Saalbach /Österreich.
51. NG, M. L., M. N. Levy, H. A. Zieske:
- Effects of changes of pH and of carbon
dioxide tension on left ventricular performance.
Amer. J. Physiol. 213 (1967) 115
52. Nielsen, M.:
- Untersuchungen über die Atemregulation
beim Menschen.
Scand. Arch. Physiol. Suppl. 87, 74 (1936)

53. Nielsen, M., H. Smith:
Studies on the regulation of respiration in acute hypoxia. With an appendix on respiratory control during prolonged hypoxia.
Acta physiol. scand. 24 (1952) 293
54. Novak, P., H. A. Shenkin, L. Bortin, B. Goluboff, A. M. Soffe:
Effects of carbon dioxide inhalation upon cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease.
J. clin. Invest. 32 (1953) 696
55. Painter, A. S.: 1972 *
56. Pauli, H. G.:
Die respiratorische Säure-Basen-Regulation in Physiologie und Klinik.
Schwabe, Basel 1964
57. Pauli, H. G., F. E. Noe, E. O. Coates:
Ventilatory response to increasing arterial CO₂ tension employing a rebreathing method in normal individuals and in patients with cardiac disease.
J. Lab. clin. Med. 54 (1959) 26
58. Perret, C.:
Die respiratorische Insuffizienz.
Documenta Geigy, Basel 1966
59. Price, H. L.:
Effects of carbon dioxide on the cardiovascular system.
Anesthesiology 21 (1960) 652
60. Price, H. L., M. Helrich:
Effect of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen ion concentration on myocardial function of dog heartlung preparation
J. Pharmacol. exp. Ther. 115 (1955) 206

61. Reichel, G., W. T. Ulmer:

Die Atemregulation bei experimenteller
Bronchialstenose.
Med. thorac. 24 (1967) 284

62. Rossier, P. H., A. Bühlmann, K. Wiesinger:

Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
Springer, Berlin 1958

63. Schläpke, M.: 1972 *

64. Schwab, M., K. Kühns:

Die Störungen des Wasser- und Elektrolyt-
stoffwechsels.
Springer, Berlin 1959

65. Sechzer, P. H., L. D. Egbert, H. W. Linde,
D. Y. Cooper, R. D. Dripps, H. L. Price:

Effect of CO₂ inhalation on the arterial pressure,
ECG and plasma catecholamines and 17-OH
corticosteroids in normal man.
J. appl. Physiol. 15 (1960) 454

66. van Slyke, D. D.:

Studies of acidosis. II. A method for the determination
of carbon dioxide and carbonates in solution.
J. biol. Chem. 30 (1917) 347

67. Tenney, S. M.:

The effect of carbon dioxide on neurohumoral and
endocrine mechanisms.
Anesthesiology 21 (1960) 674

68. Thauer, R.:

Kreislauf in Narkose.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch 23 (1957) 3

69. v. Uexküll, T., F. Killing:

Ein Apparat zur fortlaufenden unblutigen Registrierung
von Puls und Blutdruck.
Münch. med. Wschr. 101 (1959) 380

70. Ulmer, W. T.:
Probleme der Blutgaskontrolle bei
chirurgischen Patienten.
Langerbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 999
71. Ulmer, W. T., G. Reichel, D. Nolte:
Die Lungenfunktion.
Thieme, Stuttgart 1970
72. Wallin, B. D.: 1972 *
73. Walter, H.:
Naunyn-Schmiedebergs-Arch. exp.
Path. Pharmac. 7 (1977) 148
74. Wendling, M. G., J. W. Eckstein, F. M. Abboud:
Cardiovascular responses to carbon dioxide
before and after beta-adrenergic blockade.
J. appl. Physiol. 22 (1966) 223
75. Wezler und Böger
aus F. Grosse-Brockhoff: Pathologische
Physiologie,
Springer Verlag 1969
76. Wick, E.:
Probleme der fortlaufenden Blutdruckmessung.
Med. Welt (Stuttg.) 11 (1968) 692
77. Young jr., W. G., W. C. Sealy, J. S. Harris:
The role of intracellular and extracellular
electrolytes in the cardiac arrhythmias
produced by prolonged hypercapnia.
Surgery 36 (1954) 636

78. Zerbst, E.: 1972 *

- * Aus den Vorträgen beim Internationalen Symposium
der Deutschen neurovegetativen Gesellschaft über
zentrale Rhythmik und Regulation vom 13. - 16.7.1972
in Berlin. Zitiert nach Referomed Nr. 28 vom 31.7.1972.

Herrn Professor Dr. med. Linus S. Geisler

möchte ich für die Überlassung des Themas und
die wertvollen Hinweise und Anregungen bei der
Ausführung der Arbeit danken.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 11.6.1937 in Delmenhorst als ältester Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Hermann Coburg und seiner Ehefrau Ingeborg geborene Sommerlad geboren. Nach dem Besuch der Volksschule ab 1943 wechselte ich im Jahre 1948 auf das Gymnasium an der Willms-Straße. Meine Schulzeit beendete ich mit dem Abitur im Jahre 1957. Zum Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Medizin in Hamburg. Nach dem 3. Semester wechselte ich zur Justus Liebig-Universität nach Giessen über. Hier legte ich nach dem 5. Semester die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem klinischen Studium in Giessen bestand ich im Frühjahr 1963 das medizinische Staatsexamen mit der Note "gut". Nach insgesamt 2 Jahren Medizinalassistentenzeit, während der ich als Stationen 3 Monate Gynäkologie und Geburtshilfe, 5 Monate Hautklinik, 6 Monate innere Medizin und 10 Monate Chirurgie durchlief, erhielt ich im Jahre 1965 meine Bestallung als Arzt. Danach war ich 1 Jahr als Praxisvertreter tätig. Von November 1966 bis Juni 1968 war ich als Assistent auf der inneren Abteilung des Evgl. Krankenhauses in Oldenburg unter Professor Dr. Schulze tätig. Seit August 1968 arbeite ich in der Heilanstalt Seltersberg, Giessen, zunächst unter Professor Dr. Arold und ab 1.4.1970 unter Priv.-Doz. Dr. Jungbluth und bildete mich zum Lungenfacharzt weiter.

Giessen, den 30.5.1973

Hermann Coburg

